

VU Research Portal

Neural synchronization within and between regions of the motor system

van Wijk, B.C.M.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Wijk, B. C. M. (2012). *Neural synchronization within and between regions of the motor system*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Neurale synchronisatie binnen en tussen gebieden van het motorische systeem

Het brein is het meest complexe orgaan van ons lichaam. Met ontelbare neuronen (zenuwcellen) en hun verbindingen vormt het een buitengewoon ingewikkeld netwerk. Een belangrijke vraag in de neurowetenschappen is hoe de activiteit van al deze neuronen leidt tot uitwisseling van informatie en uiteindelijk tot gedrag. Traditioneel wordt een belangrijke rol toegeschreven aan de frequentie waarmee neuronen impulsen uitzenden. Meer recente theorieën benadrukken echter ook het belang van de precieze afstemming van de tijdstippen waarop neuronen actief zijn. Neuronen binnen een bepaald gebied die betrokken zijn bij dezelfde functie zijn vaak tegelijkertijd actief. Deze synchrone activiteit kan worden waargenomen met meettechnieken zoals elektro-encefalografie (EEG) en magneto-encefalografie (MEG). De activiteit vertoont ritmische componenten, zogenoemde oscillaties, die kunnen worden onderverdeeld in verschillende frequentiebanden: delta (1-4 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz), bèta (13-30 Hz) en gamma (30-100 Hz). In veel studies is aangetoond dat elk van deze banden karakteristieke eigenschappen heeft in relatie tot gedrag. Neurale synchronisatie treedt echter niet alleen lokaal op, maar ook tussen neuronen in verschillende gebieden. Aangenomen wordt dat op deze manier informatie tussen deze gebieden kan worden uitgewisseld.

In dit proefschrift wordt de functionele rol van neurale synchronisatie onderzocht bij het aansturen van bewegingen. Hoe leidt neurale synchronisatie tot bewegingen? Het motorische systeem omvat een groot aantal, nauw met elkaar verbonden gebieden. De directe aansturing vanuit de hersenen naar het ruggenmerg vindt voornamelijk plaats vanuit de *primaire motorische schors* (M1). In het ruggenmerg bevinden zich neuronen die de spieren aansturen, waarvan de activiteit kan worden gemeten met elektroden op de huid boven de spier (elektromyografie, EMG). Door bestudering van veranderingen in synchronisatiepatronen die optreden binnen en tussen gebieden van het motorische systeem tijdens het uitvoeren van bewegingen, kan worden getracht een verband te leggen tussen neurale activiteit en beweging. Dit onderwerp wordt geïntroduceerd in **Hoofdstuk 1**, waar tevens twee belangrijke analysemethoden worden besproken die in de in dit proefschrift gerapporteerde studies gebruikt werden: het schatten van synchronisatie tussen gebieden (met behulp van de 'relatieve fase uniformiteit') en de reconstructie van activiteit op een bepaalde locatie in het brein vanuit de signalen gemeten met de sensoren buiten het hoofd (met behulp van zogenoemde 'beamformers').

Deel I – Literatuur

Hoofdstuk 2 bevat een uitgebreid overzicht van de literatuur over neurale synchronisatie in het motorische systeem. Hierin worden de belangrijkste bevindingen besproken met betrekking tot bewegingsgerelateerde synchronisatie binnen M1, tussen M1 en neuronen in het ruggenmerg, en tussen gebieden in de hersenschors. Hierbij komen ook bevindingen aan de orde die betrekking hebben op de abnormale synchronisatiepatronen die optreden tijdens bewegingsstoornissen. In de bespreking van deze studies wordt duidelijk dat het combineren van M/EEG-resultaten met bevindingen uit studies waarbij invasieve meettechnieken worden gebruikt noodzakelijk is om te begrijpen hoe veranderingen in synchronisatiepatronen kunnen leiden tot (gecoördineerde) bewegingen. Met deze invasieve technieken is het mogelijk om activiteit van slechts enkele neuronen te meten, wat belangrijke informatie kan opleveren bij de interpretatie van de M/EEG-signalen. Naast synchronisatie van neurale activiteit blijft ook de frequentie waarop neuronen actief zijn een belangrijke rol spelen in het aansturen van bewegingen. Het is daarom belangrijk om ook veranderingen in frequentie in acht te nemen bij het interpreteren van synchronisatiepatronen.

Deel II – Experimentele bevindingen

Deel twee van dit proefschrift omvat drie experimentele studies waarin specifieke aspecten van neurale synchronisatie in het motorische systeem worden onderzocht. In **Hoofdstuk 3** wordt ingegaan op de vraag of zowel een afname als een toename van synchronisatie in de bètaband op een functionele manier door het zenuwstelsel kan worden gebruikt. Het is algemeen aanvaard dat een afname van bètasynchronisatie in M1 gerelateerd is aan het voorbereiden en uitvoeren van bewegingen. Daartegenover werd tot voor kort aangenomen dat een hoge mate van synchronisatie slechts een toestand van rust reflecteert. Recentelijk zijn er echter aanwijzingen gevonden dat ook toename van synchronisatie in M1 een functionele rol van betekenis speelt, en wel bij het stabiliseren van de actueel ingenomen houding waardoor het inzetten van nieuwe bewegingen wordt verhinderd. Onze EEG-studie laat voor het eerst zien dat een toename van synchronisatie *tussen* M1 en het ruggenmerg ook kan worden benut om nieuwe bewegingen te verhinderen. Dit hebben we getest aan de hand van een taak waarbij proefpersonen met de linker of met de rechter hand een snel toenemende kracht moesten produceren. De andere hand moest daarbij hetzelfde krachtpatroon aanhouden en dus een verandering in krachtproductie onderdrukken. Wanneer van te voren aan de proefpersoon bekend werd gemaakt met welke hand de snelle toename in kracht zou moeten worden uitgevoerd, vonden wij een toename in

synchronisatie tussen M1 en het ruggenmerg voor de hand die hetzelfde krachtpatroon moest aanhouden. Evenzo daalde de synchronisatie in M1 en tussen M1 en het ruggenmerg vlak voor het uitvoeren van de beweging sterker voor de hand die de toename in krachtproductie uitvoerde vergeleken met de hand die hetzelfde krachtpatroon aanhield. Deze resultaten laten zien dat bij het selecteren van bewegingen zowel gebruik wordt gemaakt van een afname als van een toename van synchronisatie.

Hoewel bewegingen van distale spieren, zoals die van de hand en de vingers, voornamelijk worden aangestuurd door de contralaterale (tegenoverliggende) hersenhelft, wordt er ook regelmatig activiteit in de ipsilaterale hersenhelft waargenomen bij het uitvoeren van bewegingen met één ledemaat. Er is tot op heden geen consensus over de functionele betekenis van die ipsilaterale activiteit. Mogelijk is de activiteit het resultaat van overspraak ('cross-talk') uit de contralaterale motorische hersenschors, wat gelijktijdige uitvoering van dezelfde beweging met twee handen zou vergemakkelijken. Een andere mogelijkheid is dat de ipsilaterale activiteit neurale processen reflecteert die ongewenste bewegingen van de passieve ledemaat proberen te verhinderen. De studie in **Hoofdstuk 4** draagt aan deze discussie bij door ipsilaterale en contralaterale activatiepatronen met elkaar te vergelijken. In het desbetreffende MEG-experiment trad alleen significante ipsilaterale bètadesynchronisatie in M1 op tijdens continu veranderende krachtproductie en niet wanneer de krachtproductie constant werd gehouden. Ook vonden we dat het tijdsverloop van synchronisatiepatronen verschillend was voor de ipsilaterale en contralaterale M1. Alhoewel beide hersenhelften eenzelfde afname in synchronisatie lieten zien vlak voor en tijdens de beweging, was de kenmerkende toename in synchronisatie ten opzichte van het rustniveau na beëindiging van de beweging alleen zichtbaar in de contralaterale M1. Deze subtiele verschillen duiden erop dat ipsilaterale activiteit niet slechts veroorzaakt wordt door overspraak vanuit de contralaterale motorische hersenschors. Waarschijnlijk dragen ook andere neurale processen bij aan de ipsilaterale activiteit, mogelijk gerelateerd aan het onderdrukken van ongewenste bewegingen. Aan de hand van bevindingen uit fMRI-studies en studies waarin invasieve meettechnieken werden gebruikt, speculeren we erop dat de ipsilaterale en contralaterale bètadesynchronisatie in M1 op verschillende wijze tot stand komt.

Een doeltreffende manier om inzicht te krijgen in hersenfuncties is het verstoren van de normale hersenactiviteit. Dit kan opzettelijk gedaan worden, bijvoorbeeld met transcraniale magnetische stimulatie, of ongewenst optreden zoals bij neurologische aandoeningen. De MEG-studie in **Hoofdstuk 5** is gericht op het effect van gliomen (een bepaald type hersentumor) op de activiteit in M1 tijdens bewegen en in rust. Gliomen kunnen sterk in omvang toenemen en daarbij omliggende grijze (cellichamen van neuronen) en witte stof (zenuwbanen) beschadigen. Een typisch kenmerk van de

activiteit die met M/EEG in de directe omgeving van de tumor kan worden waargenomen betreft een abnormaal sterke aanwezigheid van lage frequenties (delta- en thetaband) in het signaal. Wanneer zenuwbanen beschadigd zijn, kan dit tevens zorgen voor veranderingen in activiteit in verder gelegen gebieden omdat de communicatie daarmee is verstoord. De taak die de patiënten in onze studie uitvoerden betrof het ritmisch openen en sluiten van de linker of rechter hand. Ondanks de aanwezigheid van een glioom rond de centrale sulcus, kon de bewegingsgerelateerde activiteit duidelijk worden gelokaliseerd binnen of vlakbij M1. Vervolgens hebben wij de frequentie-inhoud van de activiteit in M1 van de hersenhelft met de tumor vergeleken met die van M1 van de gezonde hersenhelft. Hieruit bleek dat de amplitude van de bètaband kleiner, en die van de alfaband groter was in de hersenhelft met de tumor dan in de gezonde hersenhelft. Dit was het geval zowel in rust als tijdens bewegen. Deze verschuiving naar lagere frequenties was niet aanwezig in de specifieke bewegingsgerelateerde activiteit. Omdat zich geen evidente bewegingsstoornissen voordeden bij de patiënten in dit onderzoek, geven de resultaten ook een indicatie van de flexibiliteit in hersenactiviteit tijdens normaal motorisch functioneren. Het zou interessant zijn om in een longitudinale studie de mate van verschuiving in frequentie-inhoud in kaart te brengen in relatie tot kwantitatieve maten van motorisch functioneren. Dit zou kunnen helpen om het meest geschikte moment te bepalen om de tumor operatief te verwijderen voordat stoornissen zich voordoen.

Deel III – Datagedreven versus modelgedreven benaderingen

Het derde deel van dit proefschrift spitst zich toe op de methoden om interacties tussen hersengebieden te bestuderen. Twee methoden die binnen de neurowetenschappen recentelijk sterk aan populariteit hebben gewonnen, worden geëvalueerd. De eerste methode is die van de *grafentheorie*, waarmee het mogelijk is om de vaak zeer complexe organisatiestructuur van netwerken met slechts enkele maten te beschrijven. Eenvoudige principes die voorschrijven hoe de structuur van een netwerk is opgebouwd, kunnen leiden tot zeer efficiënte netwerken, waarin clusters optreden (conform de functionele specialisatie van bepaalde hersengebieden) waartussen de communicatie snel kan verlopen. Steeds meer studies laten zien dat het brein inderdaad eigenschappen vertoont van zulke efficiënte netwerken, zoals die met een zogeheten ‘small-world’- en ‘scale-free’-organisatie. Afwijkingen hiervan worden regelmatig gevonden bij verschillende neurologische aandoeningen, in het bijzonder bij neurodegeneratie, waarbij de netwerkstructuur vaak minder geordend is. Voordat topologische maten kunnen worden gebruikt om de netwerkstructuur te beschrijven, zal er eerst een netwerk geconstrueerd moeten worden. Dit wordt gedaan door de

met iedere sensor gemeten hersenactiviteit paarsgewijs te correleren met de activiteit gemeten met alle andere sensoren. Bij deze exploratie worden vooraf geen aannames gedaan over welke gebieden anatomisch met elkaar verbonden zijn of betrokken zijn bij de taak waarbij de activiteit gemeten is. Hoewel de grafentheorie uitermate geschikt is om theoretisch geconstrueerde netwerken te bestuderen, levert de toepassing ervan op bestaande netwerken (zoals in de biologie of sociologie) de nodige moeilijkheden op. Een belangrijk probleem betreft het vergelijken van netwerken met verschillende aantallen punten en verbindingen. Omdat reële netwerken dienaangaande vrijwel altijd verschillen is een zuivere vergelijking van hun structuur zeer lastig. Tot nu toe werd dit probleem dikwijls niet erkend of onderschat. In **Hoofdstuk 6** wordt deze problematiek geïllustreerd en de geschiktheid besproken van de meeste methoden die zijn toegepast om netwerkstructuren te vergelijken.

De tweede methode, *dynamic causal modeling* (DCM), volgt een geheel andere benadering. In tegenstelling tot de grafentheorie, die meer datagedreven is, maakt DCM gebruik van wiskundige modellen om interacties tussen hersengebieden te schatten. Deze modellen beschrijven hoe hersenactiviteit in een bepaald gebied wordt veroorzaakt door input vanuit een ander gebied, door de eigenschappen van het gebied zelf, en (indien van toepassing) door prikkels van buitenaf, zoals een visuele of auditieve stimulus. De hierbij gebruikte differentiaalvergelijkingen kunnen gebaseerd zijn op kennis van de onderliggende neurofysiologie, of een directe beschrijving geven van de dynamica van een bepaald aspect van het gemeten signaal. Gebaseerd op anatomische kennis worden vervolgens voor een klein aantal bij de taak betrokken gebieden netwerken gemodelleerd die verschillen in de precieze configuratie van de verbindingen tussen de gebieden in kwestie. Door de parameters van elk model te fitten aan de daadwerkelijk gemeten hersenactiviteit kan het model met de beste overeenkomst, en dus met de meest waarschijnlijke beschrijving van interacties tussen de gebieden, worden geselecteerd. Aan de parameters van dit model kan verder worden afgelezen hoe sterk de interacties tussen de gebieden zijn. Via deze werkwijze kunnen vragen worden beantwoord als: Reageert gebied A op gebied B en/of andersom? Wordt de invloed van gebied A op gebied B sterker tijdens een bepaalde taak? **Hoofdstuk 7** demonstreert het vermogen van DCM om het verloop van activiteit in verschillende frequentiebanden in de tijd te modelleren en koppelingssterktes tussen frequenties te schatten. Hiervoor wordt de methode toegepast op data van een MEG-experiment waarbij proefpersonen in gedachten een afbeelding van een hand roteerden om te bepalen of ze een linker of rechter hand zagen. Deze taak ging gepaard met een sterke toename in gamma-activiteit in visuele gebieden en een afname in alfa- en bèta-activiteit in visuele en motorische gebieden. Met behulp van DCM toonden we aan dat naarmate de proefpersonen er lang over

deden om de hand te herkennen, de gamma- en bèta-activiteit in de visuele hersenschors langer aanhielden doordat de sterkte van de wederzijdse interactie tussen de visuele en motorische schors veranderde. Het gebruik van modellen maakt het mogelijk om informatie uit de data te halen, die bij het gebruik van datagedreven methoden mogelijk verborgen blijft.

Ten slotte wordt in de epiloog in **Hoofdstuk 8** een beschouwing gegeven van de hoofdbevindingen van het proefschrift en de bijdrage ervan aan ons begrip van de functionele rol van neurale synchronisatie in het aansturen van bewegingen. De resultaten uit de eerdere hoofdstukken worden besproken aan de hand van de volgende onderzoeksvragen: wordt zowel een afname als een toename in neurale synchronisatie gebruikt bij het aansturen van bewegingen? Welke bewegingsgerelateerde informatie wordt door synchronisatie gecodeerd? Bestaat er een 1:1 relatie tussen synchronisatiepatronen en bewegingen? Welke methodologie kan het best gebruikt worden om interacties in het brein te bestuderen? Mede door het onderzoek in dit proefschrift is duidelijk geworden dat synchronisatie een belangrijke rol speelt bij het initiëren van nieuwe bewegingen, het stabiliseren van het huidige bewegingspatroon, en het coderen van bewegingsparameters. Dit wordt bewerkstelligd door synchronisatie in verschillende frequentiebanden, zowel binnen als tussen gebieden. Bovendien worden bewegingen niet gerepresenteerd door vaste synchronisatiepatronen: de relatie tussen beweging en synchronisatiepatroon kan veranderen door een pathologie, door het leren van een nieuwe motorische vaardigheid, en zelfs door direct aan de beweging in kwestie voorafgaande bewegingen. Verder gaan veranderingen in synchronisatie hand in hand met veranderingen in frequentie, waardoor het aantal beschikbare neurale mechanismen voor het coderen en uitwisselen van informatie in het brein wordt vergroot. Studies die meerdere meettechnieken combineren, evenals studies met experimentele verstoringen van normale hersenactiviteit, zijn zeer waardevol voor het begrip van synchronisatiepatronen. Alleen op die manier wordt het mogelijk om synchronisatiepatronen eenduidig te interpreteren en causale verbanden vast te stellen tussen synchronisatie en gedrag. Ook zullen modelgedreven benaderingen voor het in kaart brengen van interacties in het brein een belangrijke rol blijven spelen in toekomstige studies. Inzicht in de rol van neurale synchronisatie bij het aansturen van bewegingen is essentieel voor ons begrip van hersenfuncties en dient als grondslag voor het ontwikkelen van therapieën voor diverse aandoeningen.